

# 未利用天然資源細胞性粘菌の二次代謝産物に関する 天然物化学的研究

著者	菊地 晴久
号	489
発行年	2004
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15198">http://hdl.handle.net/10097/15198</a>

氏 名 (本籍) 菊 地 晴 久

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 第 4 8 9 号

学位授与年月日 平 成 17 年 1 月 19 日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 題 目 未利用天然資源細胞性粘菌の二次代謝産物に  
関する天然物化学的研究

論 文 審 査 委 員 (主 査) 教 授 大 島 吉 輝

教 授 根 東 義 則

教 授 中 畑 則 道

# 論文内容要旨

天然物化学は、新規な母核構造と強力な生物活性を有した化合物を生命科学の様々な分野に対して提供するという重要な役割を担ってきた。しかし、今後も天然物化学が有用であるためには、新たな天然資源の開拓が必要であると考えられる。そこで、著者は細胞性粘菌という生物種に着目した。

細胞性粘菌は、単細胞と多細胞の時期を併せもつ独特の生活環を有するのが特徴である(figure 1)。その生活環の中に多細胞生物の発生系を構成する主要過程を含んでいることから、細胞性粘菌は細胞運動や発生研究の優れたモデル生物として広く用いられている。しかし、細胞性粘菌が天然物化学における研究材料として用いられたことはほとんど無い。細胞性粘菌は天然物化学において頻繁に利用されている放線菌類や子囊菌・担子菌・不完全菌（いわゆるカビやキノコ）などとは分類学的に大きく異なっている微生物であり、未知の二次代謝産物を産生している可能性が十分に考えられる。

著者は細胞性粘菌を天然物化学における新たな天然資源として活用することを目的として研究を行った。大量培養した細胞性粘菌の子実体に含まれる二次代謝産物の探索を行った結果、新規化合物として dictyopyrone A-D (9-12) および dictyomedin A (13), B (14) を単離しその構造決定を行った。また、dictyopyrone 類については様々な誘導体の合成を行い、それらの化合物の細胞性粘菌の生活環およびヒト白血病 K562 細胞に対する影響を検討した。

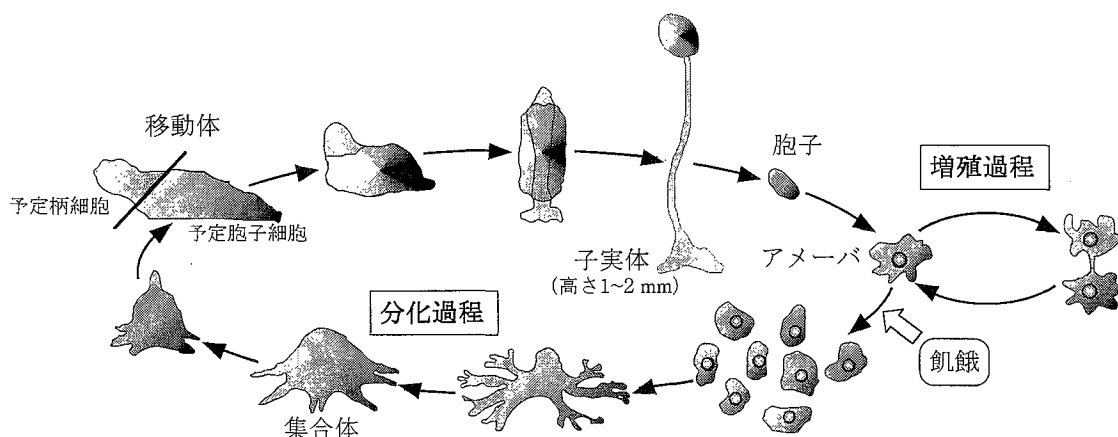





Figure 1. Life cycle of cellular slime mold, *Dictyostelium discoideum*.


## 1. 細胞性粘菌の新規二次代謝産物


*Dictyostelium discoideum* の培養子実体 (湿重量 109 g) をメタノールで抽出し、その抽出物の酢酸エチル可溶画分を各種クロマトグラフィにより順次分画した結果、dictyopyrone A (9) (2.1 mg) および B (10) (0.4 mg) を得た。また、*D. rhizoposium* の子実体 (203 g) から 9 (3.3 mg) および 10 (2.7 mg) が、*D. brefeldianum* の子実体 (335g) から 10 (5.6mg) が得られた。さらに、*D. longosporum* の子実体 (11 g) から dictyopyrone C (11) が、*D. magnum* の子実体 (131g) から 10 (5.3mg) とともに dictyopyrone D (12) (0.2 mg) が得られた。これらの化合物について種々の分光学的手法により構造解析を行った結果、dictyopyrone A-D (9 -12) は figure 2 に示したような  $\alpha$ -pyrone 環を有した構造であることが明らかとなった。6 位の絶対配置については、市



Dictyopyrone A (**9**) : R = 

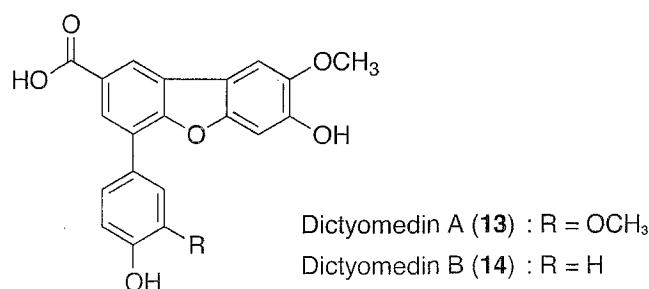
Dictyopyrone B (**10**) : R = 

Dictyopyrone C (**11**) : R = 

Dictyopyrone D (**12**) : R = 

HO(CH2)10OH **15a**  $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$  HOOC(CH2)8CH=CH2 **21a**  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}]{\text{Meldrum's acid, EDCI}\cdot\text{HCl, DMAP}}$  CC1(C)OC(=O)C(=C(R)O)C(=O)O1 **23a**  
 $\xrightarrow[\text{toluene, } 80^\circ\text{C}]{(2S,4S)\text{-}2,4\text{-pentanediol}}$  CC1(C)OC(=O)C(=C(R)O)C(=O)O1 **24a**  $\xrightarrow[2. \text{EtONa, EtOH, } 0^\circ\text{C}]{1. \text{PCC, CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}}$  CC1(C)OC(=O)C(=C(R)O)C(=O)O1 Dictyopyrone A (**9**)  
 (R = (CH2)8CH=CH2)

*Dictyostelium medium* の培養子実体 (湿重量 150 g) をメタノール-水 (9:1) で抽出し、その抽出物の酢酸エチル可溶画分を各種クロマトグラフィにより順次分画した結果、dictyomedin A (13) (4.9 mg) および B (14) (2.1 mg) を得た。これらの化合物について種々の分光学的手法により構造解析を行った結果、dictyomedin A (13) および B (14) は figure 3 に示したような dibenzofuran 環を有した構造であることが明らかとなった。



## 2. Dictyopyrone 類とその誘導体の生物活性

– 125 –

次に、上記の生物活性発現に必要な構造部位を明らかにするため、様々な dictyopyrone 誘導体を合成し、構造活性相関を検討することにした。Scheme 1 で示した合成経路を基本として原料を変化させることによって、 $\alpha$ -pyrone 環から延びるアシル基の長さや形状を変化させた化合物 34 -37 および 39、dictyopyrone C (11) から  $\alpha$ -pyrone 環部分を欠失させた化合物 40、dictyopyrone C (11) の対掌体 41、環上のメチル基を変化させた化合物 43, 45 および 47、五員環構造を有した化合物 49、 $\alpha$ -pyrone 環の酸素原子を窒素原子に変換したアザ誘導体 54 をそれぞれ合成した (figure 4)。

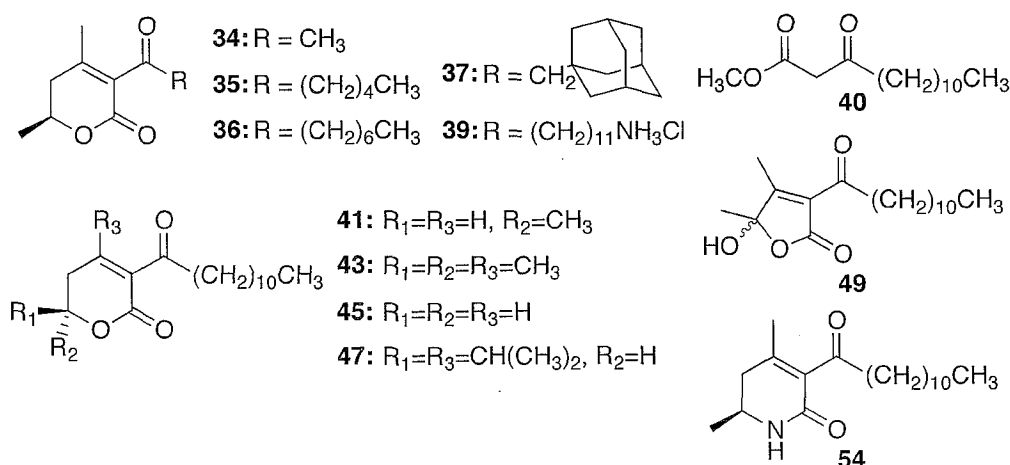


Figure 4. Structures of dictyopyrone derivatives.

これらの誘導体について細胞性粘菌 *D. discoideum* Ax-2 に対する生物活性を検討したところ、 $\alpha$ -pyrone 環に結合した炭化水素鎖の炭素数は、細胞増殖抑制作用については 8 から 12 個、形態形成促進作用には 8 個以上必要であることが明らかとなった。アダマンタン骨格を導入した 37 は増殖抑制作用のみ、炭化水素鎖末端にアミノ基を導入した 39 は形態形成促進作用のみを示し、2 つの生物活性を分離することができた。また、 $\alpha$ -pyrone 環を欠失させた化合物 40 は形態形成促進作用を示さなかったことから、 $\alpha$ -pyrone 環が活性発現に必要であることが示唆された。さらに 6 位のメチル基の立体配置は生物活性に全く影響を与えなかった。

ところで、細胞性粘菌がモデル生物として用いられていることからわかるように、細胞性粘菌の細胞と哺乳類細胞との間には様々な点で共通性が見られる。そこで、この共通性に着目して、dictyopyrone およびその誘導体のヒト白血病 K562 細胞に対する増殖抑制作用を検討した。その結果、dictyopyrone A (9) および C (11) と誘導体 37, 41 および 54 は *D. discoideum* Ax-2 細胞とヒト白血病 K562 細胞の両方に対して増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。特に、ラクタム構造を有したアザ誘導体 54 は比較的強い活性を示し、dictyopyrone 誘導体が新たな抗腫瘍剤のリード化合物として利用することができる可能性が示された。一方で、それぞれの細胞に対する作用が大きく異なっている化合物もいくつか存在していたため、今後、様々な細胞種に対する増殖抑制作用を検討して、細胞性粘菌と哺乳類細胞との類似性を明確に示していく必要があると考えられる。

以上のことから、本研究は、細胞性粘菌が他の生物には見られない構造を有した二次代謝産物を産生しており、天然物化学における新規天然資源として非常に優れていることを明らかにした。今後、細胞性粘

菌からさらに多くの生物活性物質が見いだされ、天然物化学、そして生命科学の発展に寄与していくことを期待する。

## 審査結果の要旨

天然物化学の重要な役割の一つとして、有用な生物活性物質を産生する新たな天然資源の発掘があげられる。天然資源のなかでも、特に、これまで研究の対象になったのはその1%にも満たないといわれている微生物資源は、天然物化学研究の対象として欠かせない。

微生物の範疇に入る細胞性粘菌は独特な生活環をもつ。したがって、生活環を構成するさまざまなステージの粘菌を取り扱うことができるならば、生体において重要な役割を果たしている物質が単離されてくることが強く期待される。

本研究は、創薬資源としての細胞性粘菌の重要性にいち早く着目し、細胞性粘菌に含まれる微量物質を単離し、それらの生物活性を明らかにしたうえで、構造活性相関に関する考察を加えている。まず、粘菌糸実体成分を詳細に探索して、 $\alpha$ -ピロン化合物 (dictyopyrone A - D と命名) と芳香族化合物 (dictyomedin A, B と命名) を単離した。両化合物は、これまでに高等植物や放線菌等の微生物から単離された物質には見られない特徴的な構造部位をもつ。このことは、細胞性粘菌が従来研究対象となっていた天然資源から得られる化合物とは異なるタイプの構造をもつ化合物を提供することを期待させる。

次いで、本研究は、さまざまな種の細胞性粘菌に共通して存在する dictyopyrone が示す粘菌細胞の増殖や分化に対する活性に注目した。細胞性粘菌の培養方法は既に確立されてはいるものの、培養によって生物試験に十分な量の化合物を確保することはきわめてむずかしい。したがって、合成によって化合物を得ることが必要となる。本研究では、dictyopyrone のなかでも最も合成が容易な dictyopyrone C を合成して、その細胞性粘菌の生活環への影響を検討した。その結果、dictyopyrone C は、粘菌に対して増殖抑制作用や形態形成促進作用を示すことを見いだした。次いで、化学合成によって得た12種の dictyopyrone 誘導体の細胞性粘菌に対する増殖・分化活性から、それぞれの活性の発現にとって必須な構造部位を特定した。

細胞性粘菌とは乳類は発生や分化といった点で共通性が見られることを踏まえ、dictyopyrone とその誘導体のヒト白血病細胞に対する作用を検討して、数種の化合物に強力な細胞増殖抑制作用を見いだした。

本研究は、未開拓微生物資源である細胞性粘菌に天然物化学領域からアプローチした最初の例であり、本研究によって細胞性粘菌が優れた新規創薬資源であることが示されたといえる。本研究が契機となって、細胞性粘菌を用いた今後の新たな展開が期待される。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。